

Observation

Ce jeune homme de 24 ans consulte pour une épistaxis faisant découvrir une thrombopénie à 30 000/mm³ associée à une splénomégalie nette. Dans ses antécédents, on note, il y a 4 ans, une fracture de l'humérus liée à un traumatisme minime, et, il y a 1 an, un épisode de crise douloureuse osseuse intense du genou gauche ayant duré 15 jours. Aucun antécédent familial n'est trouvé. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du genou gauche (v. figure) montre une zone d'infarctus osseux ancien.

- Comment interprétez-vous cette IRM ?
- Si c'était une maladie rare, laquelle évoqueriez-vous en premier lieu ?
- Quel(s) examen(s) vous semble(nt) nécessaire(s) ?

Et si c'était une
maladie rare ?

Les réponses

MALADIE DE GAUCHER

Y penser devant
une splénomégalie associée
à une atteinte osseuse

Jérôme Stirnemann*, Thierry Billette de Villemeur, Djazia Heraoui***, Nadia Belmatoug***,**
avec la collaboration de l'ensemble
des membres* du Comité d'évaluation
du traitement de la maladie
de Gaucher (CETG)

* Service de médecine interne, hôpital Jean-Verdier (AP-HP), centre de référence des maladies lysosomales (CRML), université Paris-13, 93140 Bondy; ** service de neuropédiatrie, hôpital Trousseau (AP-HP), CRML, 75012 Paris; *** service de médecine interne, hôpital Beaujon (AP-HP), CRML, 92110 Clichy, France.

jerome.stirnemann@jvr.aphp.fr

La maladie de Gaucher est une affection génétique rare, autosomique récessive, due à un déficit de l'acti-

tivité de l'enzyme lysosomale (glucocérébrosidase). Cette maladie lysosomale se caractérise par une hépatosplénomégalie fréquente, une atteinte osseuse parfois sévère (fig. 1) et, dans certaines formes rares, une atteinte neurologique.

La prévalence de la maladie de Gaucher est de l'ordre de 1/60 000 dans la population générale. En France, en 2009, 515 patients ont été recensés (dont 59 sont décédés). La majorité des patients ont le type 1 de la maladie. Au 31 décembre 2009, 243 bénéficiaient d'un traitement enzymatique substitutif, et environ 20 patients recevaient un traitement inhibiteur de substrat.

Physiopathologie

La glucocérébrosidase hydrolyse le glucosylcéramide en céramide et glucose. Dans la maladie de Gaucher, le glu-



FIGURE 1 Infarctus osseux du fémur. Imagerie par résonance magnétique du genou.

cosylcéramide non dégradé s'accumule dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial (macrophages), leur donnant un aspect caractéristique en microscopie. Ces macrophages, appelés cellules de Gaucher, vont infiltrer le foie, la rate et la moelle osseuse, et sont responsables des principaux signes cliniques de la maladie.

* MEMBRES DU CETG : N. Belmatoug, M. Berger, T. Billette, Ch. Broissand, C. Caillaud, F. Camou, B. Chabrol, D. Dobbelaire, R. Froissart, B. Grobois, N. Guffon, P. Kaminsky, A. Kettaneh, T. Levade, Ch. Lavigne, A. Masseau, C. Mignot, D. Petrover, A. Robert, C. Rose, F. Sedel, C. Serratrice, J. Stirnemann, M. Vanier, V. Valayannopoulos.

 Cette chronique fait l'objet
d'une contribution éducative
des Entreprises du médicament (LEEM).

Description clinique

Le type 1 de la maladie de Gaucher, défini classiquement par l'absence d'atteinte neurologique, est la forme la plus fréquente (94 %). Il est cliniquement très hétérogène, avec parfois des formes asymptomatiques. L'âge du diagnostic est extrêmement variable, allant de 0 à 90 ans. L'asthénie est fréquente, retentissant souvent sur la vie scolaire et socio-professionnelle.

Un retard de croissance ou un retard pubertaire sont parfois observés.

La splénomégalie, parfois très importante, présente chez 90 % des patients, peut être responsable d'une thrombopénie par hypersplénisme et être la cause d'un syndrome hémorragique qui est parfois inaugural (épistaxis, hématome). L'hépatomégalie est présente chez plus de 80 % des patients. L'échographie et, si possible, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale sont des éléments importants de l'évaluation initiale et de la surveillance.

L'atteinte osseuse est présente dans 80 % des cas et retentit parfois sur le pronostic fonctionnel. Elle peut se traduire par un simple élargissement de la région métaphyso-diaphysaire de la partie inférieure du fémur en flacon d'Erlenmeyer (fig. 2), une ostéopénie ou une ostéoporose parfois responsables de fractures pathologiques et de tassements vertébraux, des lyses osseuses, un amincissement de la corticale, un infarctus osseux se manifestant par des crises douloureuses intenses et invalidantes (fig. 1), une ostéonécrose aseptique (tête fémorale, humérale, etc.) pouvant évoluer vers une arthropathie dégénérative et justifiant la mise en place d'une prothèse. Les radiographies standard permettent d'évoquer le diagnostic et de rechercher les complications. La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc (fig. 3) permet de localiser les lésions osseuses sur l'ensemble du squelette (notamment rachis, fémur, bassin, tibia, humérus). L'IRM est plus sensible pour évaluer l'importance de l'infiltration osseuse. L'ostéodensitométrie osseuse

montre une éventuelle ostéopénie ou une ostéoporose. L'atteinte des autres organes est rare (poumon, cœur, rein...).

L'échographie cardiaque est nécessaire pour dépister une (rare) hypertension artérielle pulmonaire.

Dans le type 1, de véritables syndromes parkinsoniens atypiques, d'apparition précoce et résistants aux agonistes dopaminergiques, sont décrits.¹

Le type 2 (1 %), aigu neurologique, se caractérise par une atteinte précoce (avant l'âge de 1 an) du tronc cérébral, rapidement évolutive, associée à une organomégalie.

Le type 3 (5 %), subaigu neurologique, est caractérisé par une encéphalopathie progressive (apraxie oculomotrice, épilepsie, ataxie) s'associant aux manifestations du type 1 touchant l'enfant ou l'adolescent. La forme fœtale se manifeste par une diminution des mouvements fœtaux, voire un immobilisme fœtal ou une anasarque.

Anomalies biologiques

La pancytopénie (par hypersplénisme et, à moindre degré, par infiltration médullaire) associée à des degrés divers une thrombopénie habituelle et rarement profonde, une anémie et une leucopenie (moins fréquente et rarement sévère).

Il existe souvent une hypergammaglobulinémie polyclonale se compliquant parfois d'une gammapathie monoclonale (MGUS). Des cas de myélome ont été rapportés.

Certains marqueurs biologiques permettent le suivi de la maladie de Gaucher et sont très souvent augmentés dans le sérum des patients : chitotriosidase, enzyme de conversion de l'angiotensine, ferritine, phosphatases acides tartrate-résistantes (isoenzyme 5b).

Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une activité enzymatique déficitaire de la glucocérébrosidase



FIGURE 2 Déformation en flacon d'Erlenmeyer (radiographie du fémur).

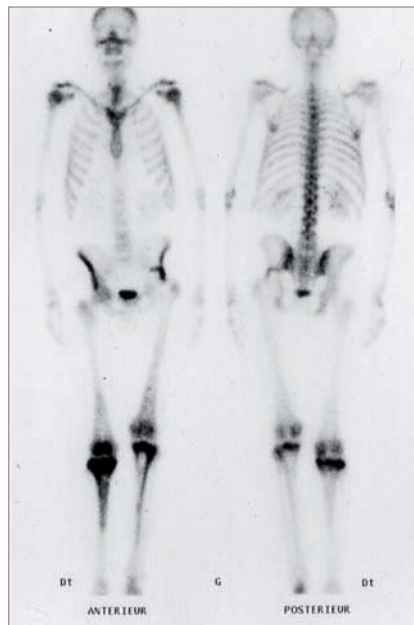


FIGURE 3 Hyperfixation dans les zones d'infiltration. Scintigraphie osseuse.

dans les leucocytes circulants (< 30 %). Le myélogramme n'est pas nécessaire pour confirmer la maladie de Gaucher, mais peut être justifié en présence d'une gammapathie monoclonale. Il est souvent réalisé devant une thrombopénie isolée et/ou une splénomégalie, montrant alors des cellules de Gaucher qui suggèrent le diagnostic à confirmer ensuite par le dosage enzymatique.

Il y a plus de 200 mutations décrites sur le gène *GBA*. Le génotypage peut apporter une information pronostique dans certains cas.² Il doit être réalisé chez tous les patients, au début du suivi, dans le but d'établir des corrélations phénotype-génotype : la présence chez un patient de la mutation N370S exclut le risque d'atteinte neurologique (types 2 ou 3), alors qu'un patient homozygote pour la mutation L444P est à très haut risque de développer une atteinte neurologique.³

Prise en charge

Toute maladie de Gaucher relève de l'exonération du ticket modérateur. Le Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher évalue de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles et a développé le Registre national de la maladie de Gaucher, labellisé en 2008 par le Comité national des registres-maladies rares (Inserm-Institut de veille sanitaire). Un protocole national de diagnostic et de soins, publié par la Haute Autorité de santé, permet de guider la prise en charge courante de la maladie.³

Traitement spécifique

Le traitement spécifique n'est pas justifié chez tous les patients. Lorsqu'il est commencé, le traitement doit cependant être poursuivi à vie.

Le traitement de première intention de la maladie de Gaucher de type 1 symptomatique et de la maladie de Gaucher de type 3 est l'enzymothérapie de substitution, qui permet la dégradation du glycosylcéramide accumulé (fig. 4), améliorant ainsi les anomalies hématologiques, l'hépatosplénomé-

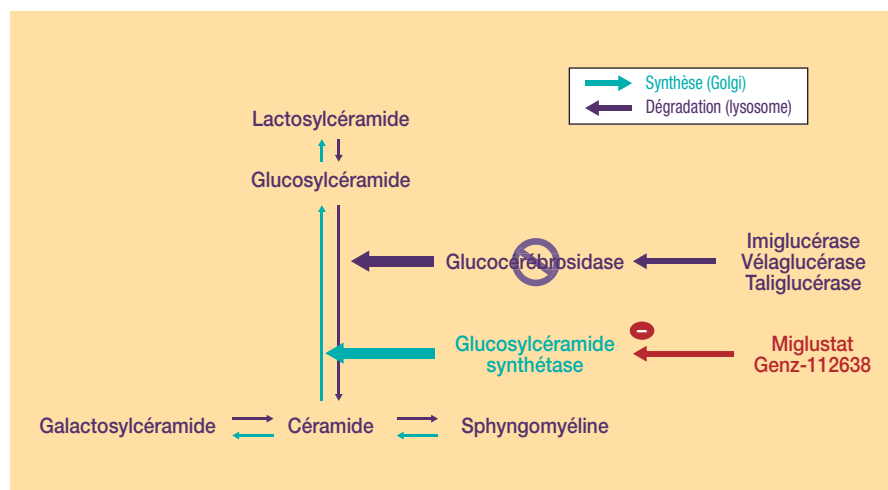


FIGURE 4 Mécanisme d'action des traitements de la maladie de Gaucher. La maladie de Gaucher est caractérisée par un déficit en glucocérébrosidase. Le traitement enzymatique substitutif consiste à perfuser l'enzyme déficiente (imiglucérase, vélaglucérase ou taliglucérase). Le miglustat (et la prochaine molécule Genz-112638) est un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase, permettant de diminuer l'accumulation de glucosylcéramide.

galie et la qualité de vie en quelques mois.⁴ Deux enzymes ont actuellement obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : imiglucérase (Cerezyme) et vélaglucérase (VPRIV) ; une autre enzyme disponible en autorisation temporaire d'utilisation devrait obtenir l'AMM en 2011 : taliglucérase (Uplyso). Les enzymes sont dispensés en perfusions tous les 15 jours, qui peuvent être réalisées à domicile.

Le traitement par réduction de substrat, miglustat (Zavesca), a obtenu une AMM européenne en novembre 2002. Il diminue l'accumulation du glucosylcéramide en excès (fig. 4). L'efficacité de ce traitement administré par voie orale est moins importante que le traitement enzymatique, et les effets secondaires

plus fréquents ; c'est donc un traitement de seconde intention. Une nouvelle molécule inhibitrice de substrat (Genz-112638) est en cours de développement (phase III) et devrait être disponible en 2012.

Surveillance

Le suivi des patients nécessite, outre le suivi clinique régulier (tous les 3 à 6 mois), un suivi biologique comportant notamment les différents marqueurs (tous les 6 à 12 mois), un suivi radiologique osseux (IRM) tous les 6 mois au début, puis tous les 24 mois après stabilisation, et abdominal tous les 12 à 24 mois (échographie, IRM), une échographie cardiaque initiale et tous les ans en cas d'anomalie (v. tableau).

Pronostic

Le pronostic vital de la maladie de Gaucher de type 1 n'est en général plus engagé depuis l'utilisation du traitement enzymatique substitutif ; cependant, le pronostic fonctionnel est parfois médiocre compte tenu des possibles séquelles liées à l'atteinte osseuse et des pathologies associées à la maladie (myélome, lymphome, syndrome parkinsonien). •

+ **web**

- Liste des centres de référence et de compétences
- Liste des associations de patients
- Protocole national de diagnostic et de soins sur la maladie de Gaucher (HAS, 2007)

TABLEAU

Fréquence des examens à réaliser dans le suivi d'un patient ayant une maladie de Gaucher

		Patients non traités	Patients traités	
			Objectifs thérapeutiques non atteints	Objectifs thérapeutiques atteints
Examen clinique		Tous les 6 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois
Examens biologiques standards	Hémogramme et bilan hépatique	Tous les 6 à 12 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois
	Hémostase	Tous les 12 mois	En cas d'anomalie au bilan initial : tous les 3 mois	Tous les 12 mois
	Électrophorèse des protéines plasmatiques	Tous les 12 à 24 mois	Tous les 12 à 24 mois si absence d'anomalie	
			Tous les 12 mois si hypergammaglobulinémie	
			Tous les 6 mois si gammapathie monoclonale de type MGUS	
	Protéine C-réactive	Si suspicion d'infection, de complication osseuse (fracture, ostéonécrose, infarctus), de myélome, ou d'affection intercurrente		
Bilan phosphocalcique	1 fois par an			
Biomarqueurs	Chitotriosidase	Tous les 12 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 à 12 mois
	Phosphatases acides			
	Enzyme de conversion de l'angiotensine			
	Ferritinémie			
Myélogramme		Uniquement en cas de symptomatologie hématologique évolutive		
Anticorps anti-imiglucérase		En cas de diminution de réponse au traitement ou de réaction allergique		
Imagerie viscérale (échographie et/ou IRM abdominale)		Tous les 12 à 24 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 à 24 mois
Bilan osseux	IRM fémur, rachis, bassin et tibias	Tous les 12 à 24 mois	Tous les 6 mois	Tous les 2 à 3 ans
	Radiographies osseuses	Uniquement en cas d'événement intercurrent osseux (arthrose, myélome, surveillance prothèse)		
	Ostéodensitométrie	Tous les ans ou tous les 2 ans		
Radiographie pulmonaire		En cas de symptômes d'orientation		
Échographie cardiaque (HTAP)		Initialement, puis tous les ans uniquement si HTAP		
Suivi neurologique (type 3)	Clinique		3 mois	6 mois
	Mouvements oculaires		Tous les 6 mois	
	Examen ophtalmologique et audiogramme		1 fois par an	

D'après la réf. 3. HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; MGUS : gammapathie monoclonale de signification indéterminée.

N. Belmatoug déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques et travaux scientifiques, expertises, activités de conseil, conférences, colloques, formations...) pour les entreprises Genzyme, Shire, Actelion et Pfizer ; tous les émoluments ont été versés à l'APRMI (Association pour la recherche en infectiologie et en médecine interne) pour financer des projets de recherche sur les maladies lysosomales.

J. Stirnemann déclare avoir demandé une subvention à la Société Genzyme pour financer un projet de recherche et l'avoir versé à la faculté Paris Diderot.

D. Heraoui déclare participer ou avoir participé à des travaux scientifiques pour Actelion.

N.B., J.S. et D.H. déclarent avoir eu des trajets pour des congrès pris en charge par Genzyme.

T. Billette de Villemeur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- Kraoua I, Stirnemann J, Ribeiro MJ, et al. Parkinsonism in Gaucher's disease type 1: ten new cases and a review of the literature. *Mov Disord* 2009;24:1524-30.
- Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:519-24.
- Haute Autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins sur la maladie de Gaucher, 2007. www.has-sante.fr
- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324:1464-70.